



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0076358  
Application Number

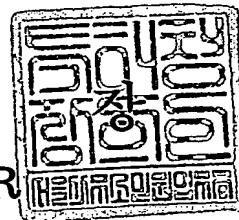
출원 년 월 일 : 2003년 10월 30일  
Date of Application OCT 30, 2003

출원인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.



2004 년 10 월 28 일

특 허 청  
COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0041
【제출일자】	2003. 10. 30
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	세팔로스포린 유도체의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Processes for the preparation of cephalosporin derivatives
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서대원
【성명의 영문표기】	SEO, Dae Won
【주민등록번호】	710709-1480914
【우편번호】	435-050
【주소】	경기도 군포시 금정동 43-10번지 태원다세대 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정인화
【성명의 영문표기】	CHUNG, In Hwa

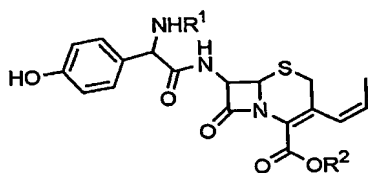
【주민등록번호】	690703-1788019
【우편번호】	449-813
【주소】	경기도 용인시 포곡면 영문리 인정베네치아빌리지 104동 804호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이기봉
【성명의 영문표기】	LEE, Ki Bong
【주민등록번호】	590504-1268819
【우편번호】	360-210
【주소】	충청북도 청주시 상당구 율량동 현대아파트 201동 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이인규
【성명의 영문표기】	LEE, In Kyu
【주민등록번호】	700807-1177816
【우편번호】	435-757
【주소】	경기도 군포시 오금동 율곡아파트 342동 1206호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의 한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이영필 (인) 대리인 이태호 (인) 대리인 오국진 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	2 면 2,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	9 항 397,000 원
【합계】	428,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

# 【요약서】

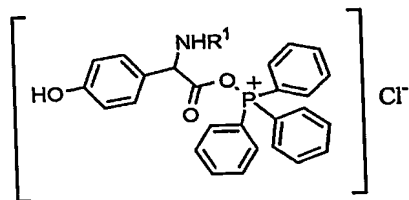
## 【요약】

본 발명은 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존재하에서 아세트 알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법을 제공한다:

### <화학식 1>



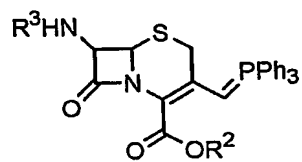
### <화학식 2>



### <화학식 3>



### <화학식 4>



식 중, R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기이고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R<sup>3</sup>는 수소 또는 아미노 보호기 이다.

【색인어】

4-히드록시페닐글리신, 세프프로질

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

세팔로스포린 유도체의 제조방법 {Processes for the preparation of cephalosporin derivatives}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- > 본 발명은 4-히드록시페닐글리신의 반응성 유도체 및 입체선택적으로 제조한 3-(Z)-프로페닐 세팸 유도체를 사용하여 세프프로질 또는 그의 염을 포함한 세팔로스포린 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.
- 2> 세프프로질은 경구용 세팔로스포린계 항생제로서, 하기에 나타낸 바와 같은 구조를 가지며, 7-위치에 4-히드록시페닐글리신 기를 갖는다.
- 3>
- 
- <4> 종래에 4-히드록시페닐글리신의 반응성 유도체를 3-세팸 화합물과 반응시켜 세프프로질, 세파트리진 및 세파드록실 등의 경구용 세팔로스포린계 항생제를 제조하는 다양한 방법이 알려져 있다.
- <5> 예를 들어, 미국특허 제3,985,741호는 4-히드록시페닐글리신과 에틸클로로포메이트를 N-메틸모포린과 반응시켜 무수물로 제조한 후 7-아미노-디아세톡시-세팔로스포란산(7-ADCA)과 반

응시켜 세파드록실을 제조하는 방법을 개시한 바 있으나, 수율 및 품질이 떨어져 사용하기 어려운 문제점이 있다.

미국특허 제4,520,022호, 제4,591,641호 및 제4,661,590호는  $N,N'$ -디시클로헥실카보디이미드를 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신과 세뎀화합물의 반응 축합제로 사용하는 것을 개시하고 있으나, 반응 후 생성되는  $N,N'$ -디시클로헥실우레아를 제거하기 어려워 공업적으로 사용하기 어려운 문제점이 있다.

미국특허 제4,336,376호는 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신 염을 트리메틸실릴-2-옥사졸리디논과 반응시켜 4-히드록시기를 보호한 후 아실클로라이드와 다시 반응시켜 4-히드록시페닐글리신 무수물을 제조한 후 7-아미노-디아세톡시-세팔로스포란산(7-ADCA)과 반응시켜 세파드록실을 제조하는 방법을 개시하고 있으나 먼저 실릴화를 실시해야하는 점과 반응의 불편함 등으로 산업화에 적용하기 어려운 문제점이 있다.

3> 미국특허 제4,708,825호는 아미노기가 치환된 4-히드로시페닐글리신을 티오닐클로라이드와 염화수소 가스를 이용하여 4-히드록시페닐글리실 클로라이드 염산염을 제조한 후 세뎀화합물과 반응시키는 방법을 개시하고 있으나 티오닐클로라이드와 염화수소 가스의 취급상의 문제점으로 산업화에 적용하기에는 쉽지 않다.

4> 미국특허 제3,925,418호, 제4,243,819호, 제4,464,307호 등은 4-히드록시페닐글리신을 제조하는 방법으로 과량의 포스젠을 사용하는 것을 개시하고 있으나 고독성인 포스젠의 취급, 반응 후 과량의 잔류 포스젠의 제거 및 반응조건 등의 작업상의 문제점으로 대량 생산에 적용하기에 어려움이 있다.

또한, 4-히드록시페닐글리신을 반응성 무수물로 제조하기 위한 방법으로 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 티오닐 클로라이드 등을 이용한 산 염화물의 제조, 이미다졸, 머캅토벤조티아졸 및 히드록시 벤조트리아졸 등을 이용한 활성 에스테르의 제법 등이 개시된 바 있으나, 산 염화물의 경우 히드록시기의 영향에 의해 반응성이 떨어지며, 활성 에스테르의 경우에는 반응성이 떨어지며, 부반응이 일어나는 문제점이 있다.

- > 기타, 대한민국 특허공개 제2002-69431호, 제2002-69432호, 제2002-69437호, 제2002-69440호에서는 4-히드록시페닐글리신의 피발로일 또는 숙신이미드 유도체의 제조방법 및 이를 사용하여 세프프로질 등의 세펩 화합물을 제조하는 방법이 개시된 바 있다.
- >> 한편, 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 제조용 중간체로서 유용한 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체를 제조하는 다양한 방법이 또한 알려져 있다.
- 3> 국제특허 공개 제W093/16084호에는 7-아미노-3-(1-프로펜-1-일)-3-세펩-카르복실산을 그 의 하이드로클로라이드, 금속 또는 삼차아민염을 이용하거나 흡착크로마토그래피를 통한 분리 방법으로 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 선택적으로 분리하는 방법이 개시되어 있으나, 분리 및 정제에 고비용이 소모된다는 단점이 있다.
- 14> 또한, 영국특허 제2,135,305호에는 아미노기가 t-부톡시카보닐기로 보호된 4-히드로페닐 글리신 화합물과 카르복시기가 벤즈하이드릴로 보호된 세펩 화합물로부터 세프프로질을 제조하는 방법이 개시되어 있으나, 아실화 반응 후에 3-프로페닐기를 도입하게 되어 반응의 효율성이 떨어지며, 이성질체를 분리하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피를 사용해야 된다는 단점으로 산업화하기 어려운 문제점이 있다.



미국특허 제 4,727,070 호에서는 세프프로질의 Z/E 혼합물을 아세톤과 반응시켜 이미다 졸리디논 나트륨등의 활성기를 도입한 후 다시 탈보호하여 E-이성질체를 제거하는 방법을 개시하고 있으나, 크로마토 그래피에 의한 정제방법의 도입으로 비용이 많이 소모된다는 단점이 있다.

한편, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 방법으로, 포스포라닐리덴 세뎀 화합물을 에테르를 필수용매로 함유하는 혼합용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데히드와 반응시켜 3-(Z)-프로페닐 세뎀 화합물을 제조하는 방법을 개시한 바 있다. 더욱이, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 에테르가 필수적으로 사용되어야 함을 지적하고 있으며, 메틸렌 클로라이드, 테트라히드로퓨란 등을 사용하여 반응을 진행시킬 경우 여타의 반응조건, 예를 들어, 반응온도, 반응시간, 염기, 촉매 등을 변화시켜 주어도 Z-이성체의 함유량을 83% 이상으로 조절하기가 극히 어려움을 지적하고 있다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

7> 본 발명은 신규의 반응성 중간체 즉, 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 입체선택적으로 제조된 3-(Z)-프로페닐 세뎀 유도체를 이용하여 세팔로스포린계 항생제를 고수율 및 고순도로 간편히 제조할 수 있는 방법을 제공한다.

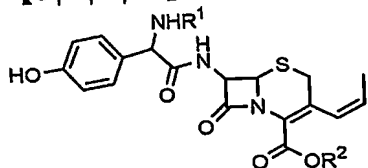
18> 따라서, 본 발명은 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 3-(Z)-프로페닐 세뎀 유도체를 이용한 세팔로스포린계 화합물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

#### 【발명의 구성 및 작용】

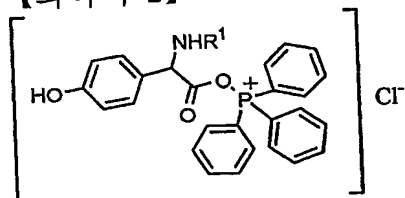
19> 본 발명의 일 태양에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존

재하에서 아세트알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:

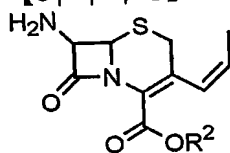
## 【화학식 1】



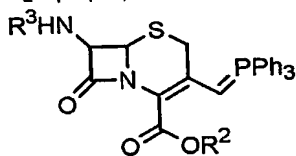
## 【화학식 2】



## &gt; 【화학식 3】



## 3&gt; 【화학식 4】



14> 식 중, R¹은 수소 또는 아미노 보호기이고, R²는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R³는 수소 또는 아미노 보호기 이다.

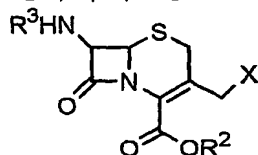
25> 상기 화학식 1의 화합물의 염은 세팔로스포린계 항생제 분야에 알려져 있는 통상의 염을 말하며, 예를 들어 수화물, 산부가염 등을 포함한다.

- <26> 본 명세서에서 "입체선택적" 화합물이라 함은 Z-이성체(또는 시스(cis)-이성체) 형태 및 E-이성체(또는 트랜스(trans)-이성체) 형태의 화합물(예를 들어, 화학식 1 또는 화학식 3의 화합물)이 각각 약 89 내지 94% 및 약 6 내지 11%의 비율로 혼합되어 있는 화합물로서, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖는 화합물을 말한다. 따라서, "입체선택적" 제조방법이라 함은 상기 "입체선택적" 화합물의 제조방법을 말한다.
- <27> 상기 카르복실 보호기 및 아미노 보호기는 세팔로스포린계 항생제 합성시 통상적으로 사용되는 보호기일 수 있으며, 예를 들어 카르복실 보호기는 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, 트리페닐메틸, 디페닐메틸 등을 포함하고, 아미노 보호기는 벤질카보닐, 4-메톡시벤질, 포밀, 아세틸, 벤질, 벤질리덴, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리클로로에톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 2-메톡시카보닐-1-메틸-비닐, 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐 등을 포함한다. 이들 중, 카르복실 보호기( $R^2$ ) 및 아미노 보호기( $R^3$ )는 각각 4-메톡시벤질 및 벤질카보닐인 것이 상업적으로 구입가능하므로 더욱 바람직하다. 또한,  $R^1$ 의 아미노 보호기로는 산 존재 하에서 쉽게 제거될 수 있는 보호기(예를 들어, 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐)가 더욱 바람직하다.
- <28> 본 발명의 제조방법에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 반응을 수행할 경우, 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로(즉, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖도록) 제조할 수 있으며(표 1), 높은 수율 및 순도로 화학식 1 및 화학식 3의 화합물을 제조할 수 있다. 특히, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 1 : 4 : 12 일 경우, 높은 수율 및 Z/E 이성체 비율을 얻을 수 있다.

<29> 또한, 상기 화학식 3의 화합물의 제조에 있어서, 상기 혼합용매는 화학식 4의 화합물에 대하여 약 5 ~ 20 배의 중량, 바람직하게는 약 10 ~ 15 배의 중량을 사용하는 것이 바람직하며, 상기 아세트알데히드는 화학식 4의 화합물 1당량에 대하여 약 5 ~ 30당량, 바람직하게는 약 10 ~ 15당량을 사용할 수 있다. 상기 화학식 3의 화합물의 제조공정은 약  $-20^{\circ}\text{C}$  ~  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 수행할 수 있으며, 약 2 ~ 20 시간, 바람직하게는 약 10 ~ 15시간 동안 반응을 수행할 수 있다.

<30> 상기 화학식 4의 화합물은 공지의 방법(예를 들어, 대한민국 특허공개 제2002-80838호)에 따라 제조할 수 있다. 즉, 하기 화학식 5의 3-할로메틸 세펴 화합물을 트리페닐포스핀과 반응시켜 포스포늄염을 제조한 후, 수산화나트륨 또는 탄산나트륨 등의 염기(제3 염기)로 처리함으로써 화학식 4의 화합물을 제조할 수 있다.

<31> 【화학식 5】

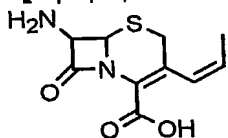


<32> 식 중,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 는 상기에서 정의한 바와 같으며, X는 할로젠이다.

<33> 또한, 상기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계 및 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계는 화학식 4의 화합물을 별도로 분리함이 없이 동일 반응용기에서 수행할 수 있으며, 이 경우, 첫 번째 단계(즉, 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계)에서 가한 염기가 반응액 중에 존재하므로 두 번째 단계(즉, 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계)에서는 추가로 염기를 가할 필요가 없어 제조공정이 더욱 간단해 지게 된다.

상기 화학식 3의 화합물은 통상의 방법에 따라 보호기 제거반응을 수행함으로써 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산(화학식 6)을 제조할 수 있다.

【화학식 6】



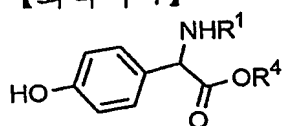
본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 무수물 형태로 반응시키는 것이 바람직하다.

상기 화학식 2의 화합물은 화학식 3의 화합물 1 당량에 대하여 1 ~ 3 당량, 바람직하게는 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물과의 반응은 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 및 물과의 혼합용매 중에서 반응시키는 것이 바람직하며, 이 때, 혼합용매 중의 물의 양은 유기용매 1 중량부에 대하여 0.05 ~ 0.3 중량부, 바람직하게는 0.1 ~ 0.2 중량부인 것이 바람직하다. 또한, 상기 반응은 -50 ~ -20 °C, 바람직하게는 -40 ~ -30 °C 의 반응온도에서 1 ~ 4 시간, 바람직하게는 1.5 ~ 2.5 시간 동안 수행할 수 있다.

38> 본 발명의 제조방법에서 사용가능한 염기(제2 염기)는 N-메틸몰포린, 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 또는 피리딘을 포함하며, 이중 트리에틸아민이 바람직하게 사용될 수 있다. 상기 염기의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물 1당량에 대하여 약 1.0 ~ 2.5 당량일 수 있으며, 1.1 ~ 1.5 당량이 더욱 바람직하다.

39> 상기 화학식 2의 화합물은 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기(제4 염기) 존재하에서 반응시켜 바람직하게 얻을 수 있다:

## 【화학식 7】



식 중, R¹은 아미노 보호기이고, R⁴는 수소, 나트륨, 또는 포타슘이다.

상기 화학식 7의 화합물은 4-히드록시페닐글리신에 통상의 아미노 보호 반응을 수행함으로써, 원하는 아미노 보호기(예를 들어, 상기에서 언급한 아미노 보호기)를 갖는 화합물로 제조할 수 있다.

> 디클로로트리페닐포스포란은 화학식 7의 화합물 1 당량에 대하여 1 ~ 5 당량, 바람직하게는 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란과의 반응은 디클로로메탄, 아세토니트릴, 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 중에서 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 상기 반응은 -30 ~ 20 °C, 바람직하게는 -5 ~ 5°C의 반응온도에서 1 ~ 5 시간, 바람직하게는 1 ~ 2 시간 동안 수행할 수 있다. 또한, 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란과의 반응에서 사용가능한 염기(제4 염기)는 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 또는 피리딘을 포함하며, 이중 트리에틸아민이 바람직하게 사용될 수 있다. 상기 염기의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물 1당량에 대하여 약 1 ~ 1.5 당량일 수 있으며, 1.1 ~ 1.3 당량이 더욱 바람직하다.

44> 또한, 상기 디클로로트리페닐포스포란은 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시켜 바람직하게 얻을 수 있으며, 유기용매 중에서 약 -5 ~ 5 °C (바람직하게는 약 0 °C)에서 약 1 ~ 3 시간 (바람직하게는 약 2시간) 동안 수행할 수 있다. 사용가능한 유기용매는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드,

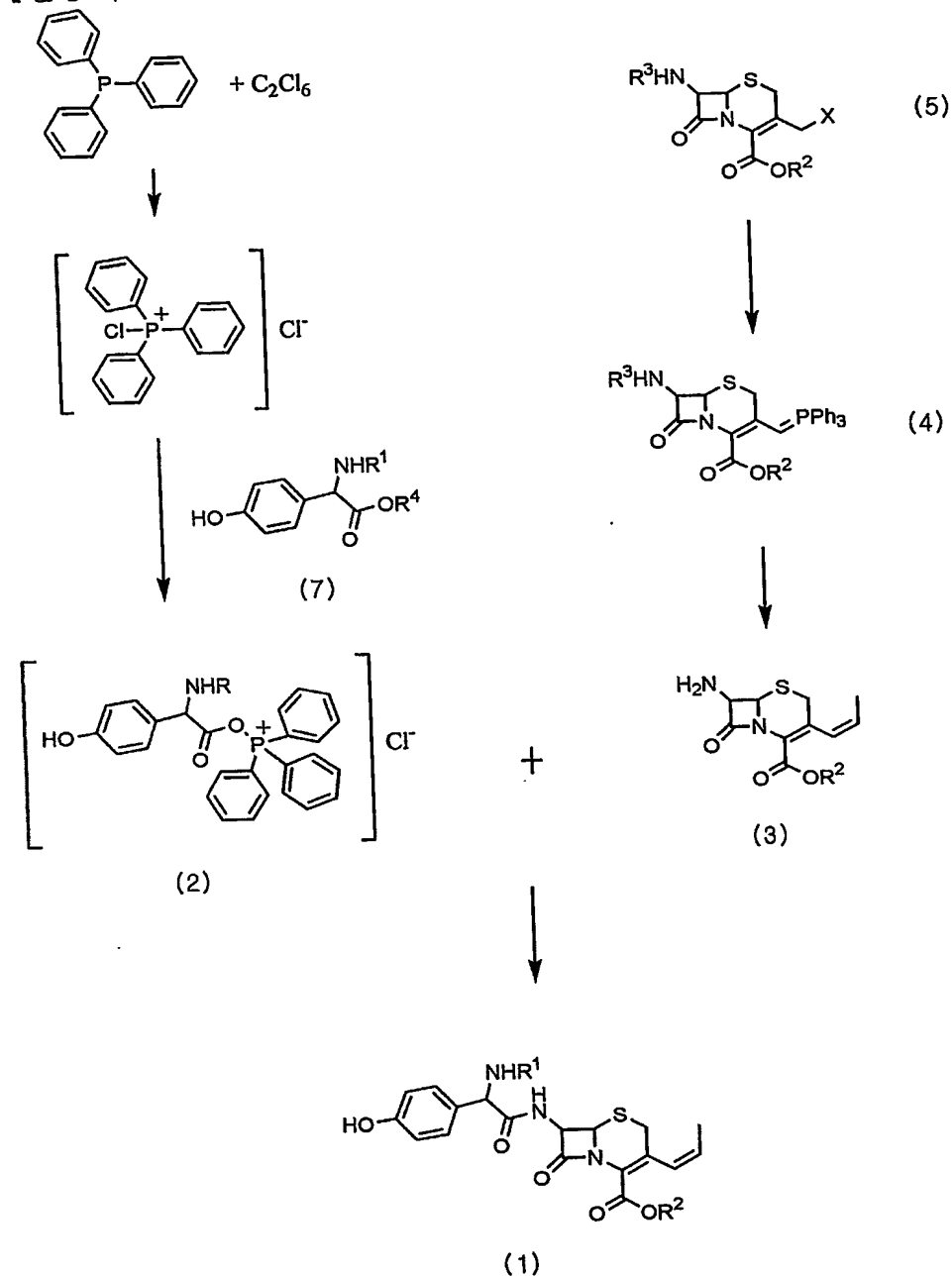
1,4-디옥산, 또는 아세토니트릴 등을 포함하며, 이 중 디클로로메탄이 바람직하게 사용될 수 있다.

상기 중간체로 사용되는 화학식 2의 화합물은 세팔로스포린계 화합물 합성시 사용되는 통상의 유기용매, 예를 들어 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴등에 대한 용해도가 매우 우수하므로, 별도로 여과 및 건조 등의 분리공정을 거치지 않고 직접 반응용액상으로 다음 공정(예를 들어, 아실화 반응)을 수행할 수 있으므로, 전체 공정을 동일 반응용기 반응(one-pot reaction)으로 수행할 수 있다.

> 따라서, 상기 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시키는 단계; 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기(제4 염기) 존재하에서 반응시키는 단계; 및 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계는 별도의 분리공정 없이 동일 반응용기에서 수행되는 것(즉, 동일-반응용기 반응, one-pot reaction)이 바람직하다.

7> 본 발명에 따른 제조방법을 전체 반응식으로 나타내면 반응식 1과 같다.

【반응식 1】



- 49> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.
- 50> 실시예 1. (2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐아미노)-(4-히드록시페닐)-아실옥스포스포니움 클로라이드의 제조



단계 A

트리페닐포스핀 9.9g (0.038mol)과 헥사클로로에탄 8.8g (0.038mol)을 메틸렌클로라이드 100ml에 차례로 투입하고 0 °C에서 2시간 동안 반응시킨 후, 반응온도를 -5 °C로 낮추고 포타슘 (2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐아미노)-(4-히드록시페닐)-아세테이트 10g (0.031mol) 및 트리에틸아민 8g을 차례로 투입하고 2시간 동안 교반하였다.

단계 B

단계 A에서 석출된 결정을 여과하여 메틸렌클로라이드 20ml로 세척한 후, 얻어진 여과액을 감압증류하여 용매를 제거한 다음, 석출된 결정을 여과하고 진공건조하여 백색의 표제화합물 17.5g (96.7%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ,  $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ) 1.31(3H, d, 8.6Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75(1H, m,  $-\text{NHCHCHCO-}$ ), 4.23(2H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.51(1H, d, 8.3Hz,  $-\text{NHCHCHCO-}$ ), 4.81(1H, d, 8.0Hz,  $-\text{NHCH(Ph)CO-}$ ), 6.63(2H, d, 8.0Hz), 6.91(2H, d, 8.1Hz), 7.31(6H, m), 7.65(9H, m)

실시예 2. 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조

3-클로로메틸-7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 50g (102.7mmol)에 소듐아이오다이드 16g, 트리페닐포스핀 28g을 반응기에 넣고 메틸렌클로라이드 400ml를 넣고 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 층 분리하여 얻은 유기층에 20% 수산화나트륨 용액 200ml을 적가하고 10°C에서 30분 동안 교반한 후, 유기층을 분리하여 포스포라닐리덴 용액을 얻었다.

얻어진 용액에 메틸렌클로라이드 200ml, 이소프로판올 200ml, 물 50ml를 넣고 -20℃로 냉각한 다음, 아세트알데히드 100ml를 적가한 후 20시간 동안 교반하였다. 여기에 30% 티오황 산칼륨을 적가하고 30분 교반한 후 유기층을 분리하였다. 얻어진 유기층에 이소프로판올 200ml를 적가한 후 농축하여 결정을 생성하였다. 0℃로 냉각하고 2시간 교반한 후 석출된 고체를 여과한 다음 진공건조하여 흰색의 고체로 표제화합물 42.3g(88.4mmol, 수율86%, Z/E=10.1/1)을 얻었다.

H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52(3Hx10.1/11.1, d, (Z)-CH<sub>3</sub>), 1.73(3Hx1.0/11.1, (E)-CH<sub>3</sub>), 3.36-3.68(4H, m, phCH<sub>2</sub>, C-2), 3.75(3H, S, -OCH<sub>3</sub>), 5.06-5.24(3H, m, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C-6), 5.52-5.69(2H, d, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), 6.06(1H, d, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), C-7), 6.91(2H, d, ph), 7.19-7.62(7.19-7.62(7H, m, ph)

#### ▷ 실시예 3. 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세팸-4-카르복실산의 제조

▷ 약 20℃의 반응기에 오염화인 22.8g과 메틸렌클로라이드 150ml, 피리딘 8.88ml를 넣고 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 실시예 1에서 제조한 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세팸-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 30g (62.6mmol)을 적가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각한 다음, 1,2-프로판디올 30ml를 넣고 2시간 동안 교반한 후, 크레졸 120ml를 적가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 증류수 200ml를 적가하고 1시간 동안 교반한 다음, 층분리하여 물층은 결정조로 보내고, 유기층은 2N HCl 300ml로 추출하여 결정조로 보냈다. 결정조에 30% 수산화나트륨 용액 200ml를 적가하여 결정화시킨 다음, 0℃로 냉각하고 석출된 고체를 여과한 후, 진공건조하여 미황색의 고체의 표제화합물 12g(50mmol, 수율 80%, Z/E=10.1/1)을 얻었다.

H-NMR(  $\delta$  ,  $D_2O+NaHCO_3$ ): 1.69과 1.88(3H, each, d, 6.0Hz,  $-CH=CH-\underline{CH_3}$ ), 3.38과 3.72(2H, Abq, 17Hz, H-2), 5.18(1H, d, 5.0Hz, H-6), 5.51(1H, d, H-7), 5.8(1H, m,  $-CH=\underline{CH}-CH_3$ ), 6.06(1H, d, 11Hz,  $-\underline{CH}=CH-CH_3$ )

> 실시예 4. 7-[2-아미노-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실산(세프프로질)의 제조

> 실시예 1의 단계 A에서 얻어진 반응액을  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 실시예 3에서 얻은 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실산 6.88g (0.029mol)을 메틸렌클로라이드 40ml, 물 10ml와 트리에틸아민 6.5g에 용해시킨 용액을 상기  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각된 용액에 천천히 1시간 동안 첨가하였다.

5> 첨가가 완료된 후, 같은 온도에서 2시간 동안 반응시킨 후 반응액의 온도를  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 조절하고 생성된 불용성 고체를 여과하였다. 여액을 반응기로 이송하여 6N HCl 20ml를 가한 후 1시간 교반하였다. 반응액에 10% NaOH를 가하여 pH를 3.2로 조절하여 2시간 동안  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 후 여과하여 백색의 표제화합물 9.6g(83%)을 수득하였다.

36> H-NMR(  $\delta$  ,  $D_2O-d_2$  ) : 1.65(3H, d, 8.6Hz,  $-CH=CH\underline{CH_3}$ (cis)), 1.81(0.21H, d, 8.6Hz,  $-CH=CH\underline{CH_3}$ (trans)), 3.22(1H, d, 18Hz, 2-H), 3.55(1H, d, 18Hz, 2-H), 5.15(1H, d, 4.6Hz, 6-H), 5.66(1H, d, 4.6Hz, 7-H), 5.75(1H, m, vinyl-H), 5.96(1H, m, vinyl-H), 6.91(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H), 7.38(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H)

367> 실시예 5 및 6.

실시예 2에서 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 부피를 하기 표1과 같이 변경시켜 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세뎀-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르를 제조하였으며, 각각의 수율 및 Z/E 이성체 비율은 다음 표1과 같다.

【표 1】

	메틸렌 클로라이드(ml) (A)	이소프로판올(ml) (B)	물(ml) (C)	용매비율 (A:B:C)	수율(%)	Z/E 이성체 비율
실시예 5	150	150	50	11:3:1	83	8.9/1
실시예 2	200	200	50	12:4:1	86	10.1/1
실시예 6	300	300	50	14:6:1	85	9.1/1

- > 상기 표1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 혼합용매를 사용할 경우, 입체선택적으로 높은 수율로 화학식 3의 3-프로페닐 세뎀 화합물을 제조할 수 있음을 알 수 있으며, 특히 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 부피비가 12 : 4 : 1 일 경우 수율 및 순도 면에서 가장 우수함을 알 수 있다.

## 【발명의 효과】

- 1> 본 발명에 따라 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 입체선택적으로 제조된 3-(Z)-프로페닐 세뎀 유도체를 이용하여 세프프로질 또는 그의 염을 포함한 세팔로스포린계 항생제를 고수율 및 고순도로 간편히 제조할 수 있다.

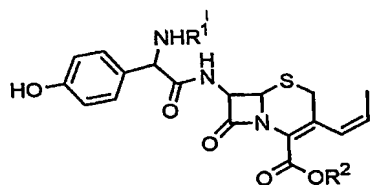
【특허청구범위】

【청구항 1】

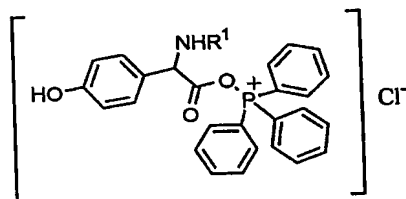
물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존재하에서 아세트알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및

화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법:

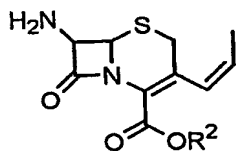
<화학식 1>



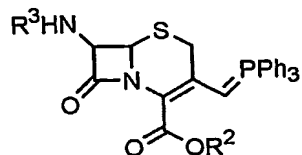
<화학식 2>



<화학식 3>



<화학식 4>



식 중, R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기이고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R<sup>3</sup>는 수소 또는 아미노 보호기 이다.

#### 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 1 : 4 : 12 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 3】

제1항에 있어서, 화학식 3의 화합물 1 당량에 대하여 화학식 2의 화합물 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계가 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 및 물과의 혼합용매 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 5】

제4항에 있어서, 혼합용매 중의 물의 양은 유기용매 1 중량부에 대하여 0.05 ~ 0.3 중량부임을 특징으로 하는 제조방법.

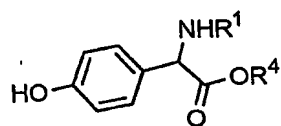
【청구항 6】

제1항에 있어서, 상기 염기(제2 염기)가 N-메틸몰포린, 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 7】

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물이 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기(제4 염기) 존재하에서 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 제조방법:

< 화학식 7 >



식 중, R¹은 수소 또는 아미노 보호기이고, R⁴는 수소, 나트륨, 또는 포타슘이다.

【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기 디클로로트리페닐포스포란이 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 반응시키는 단계; 화학식 7의 화합물과 디클로로트리페닐포스포란을 염기(제4 염기) 존재하에서 반응시키는 단계; 및 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계가 동일 반응용기에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002770

International filing date: 30 October 2004 (30.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0076358  
Filing date: 30 October 2003 (30.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 December 2004 (22.12.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**